

خلاصه فارسی

I



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی
کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

بررسی فنوتیپی و ژنوتیپی مقاومت به
اریترومایسین و تتراسایکلین در ایزوله های
انتروکوکوس فکالیز و انتروکوکوس فاسیوم جدا
شده از نمونه های بالینی در شهر کرمان

توسط:

نیکتا احمدپور

اساتید راهنما:

دکتر محمدحسن مصحفی

دکتر فرشته صفاری

شماره

آذر ماه ۱۳۹۷

پایان نامه: ۱۰۳۰



Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy

Pharm. D Thesis

Title:

Phenotypic and genotypic characteristics of erythromycin and tetracycline resistance in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates collected from clinical specimens in Kerman

By:

Nikta Ahmadpour

Supervisors:

**Dr. Mohammad Hassan Moshafi
Dr. Fereshteh Saffari**

December ۲۰۱۸

Thesis No: ۱۰۳۰

خلاصه فارسی

مقدمه: انتروکوکها نقش مهمی را در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی و اکتسابی از جامعه دارند. در این گروه از باکتری‌ها مقاومت به طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها مشاهده می‌گردد از جمله مقاومت‌ها می‌توان به مقاومت ذاتی به ماکرولیدها و تتراسایکلین اشاره کرد. ظرفیت بالای انتروکوکوس برای کسب و انتشار عوامل ایجادکننده مقاومت آنتی‌بیوتیکی، درمان بیماری‌های ناشی از آن را به مشکل جدی تبدیل نموده است. در مقاومت به ماکرولیدها (اریترومایسین) تغییر جایگاه هدف به واسطه‌ی ژن‌های *erm(C, B, A)* و سیستم پمپ افلاکس که در غشا واقع شده که ژن‌های *msr*^۱ و *mef*^۲ آن را کد می‌کنند نقش دارند. همچنین مقاومت به تتراسایکلین توسط ژن‌های (*tet*) کد می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی فنوتیپی و ژنوتیپی مقاومت به اریترومایسین و تتراسایکلین در ایزوله‌های انتروکوکوس فکالیز و انتروکوکوس فاسیوم جدا شده از نمونه‌های بالینی در شهر کرمان است.

روش کار: این مطالعه بر روی ۱۰۰ ایزوله انتروکوکوس جمع‌آوری شده طی یک سال از بیماران بستری و سرپایی انجام شد. پس از جداسازی و انجام تست‌های تأییدی، تشخیص گونه انتروکوکها بر اساس تست‌های بیوشیمیایی صورت گرفت. حداقل غلظت مهارکنندگی اریترومایسین و تتراسایکلین در ایزوله‌ها به روش رقت در آگار تعیین شد. سویه‌های مقاوم پس از استخراج DNA، با انجام PCR از نظر حضور ژن‌های کد کننده *tetM*، *tetL*، *tetS*، *tetO*، *tetK*، *ermC*، *ermB*، *ermA*، *msr*، *mef* بررسی شدند.

نتایج: از مجموع ۱۰۰ ایزوله انتروکوک، ۷۷ ایزوله به‌عنوان انتروکوکوس فکالیز (۷۷ درصد) و ۲۳ ایزوله

^۱ Macrolide- Streptogramin Resistance

^۲ Macrolide Efflux Gene

به عنوان انتروکوکوس فاسیوم (۲۳ درصد) شناسایی شدند. از مجموع ۷۷ ایزوله انتروکوکوس فکالیس ۶۲ ایزوله (۸۰/۵۱ درصد) و از مجموع ۲۳ ایزوله انتروکوکوس فاسیوم ۱۰ ایزوله (۴۳/۴۷ درصد) به عنوان مقاوم به تتراسایکلین ($MIC \geq 16 \mu g/ml$) و اریترومايسين ($MIC 8 \mu g/ml$) شناسایی شدند. بر اساس نتایج به دست آمده از PCR، بیشترین فراوانی ژن های مقاومت در میان ایزوله های انتروکوکوی نسبت به اریترومايسين مربوط به ژن *erm B* (۷۷/۷۷ درصد) بود و سپس به ترتیب *mef* (۷۰/۸۳ درصد)، *erm A* (۱۵/۲۰ درصد)، *msr* (۹/۷۲ درصد) و *erm C* (۸/۳۳ درصد) حضور داشتند و همچنین در مورد تتراسایکلین فراوان ترین ژن مربوط به *tet M* (۵۰ درصد) بود و سپس *tet K* (۳۱/۹۴ درصد)، *tet O* (۳۱/۹۴ درصد)، *tet L* (۱۲/۵ درصد) و *tet S* (۱۱/۱۱ درصد) حضور داشتند.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه حاکی از شیوع نسبتاً بالای مقاومت به اریترومايسين و تتراسایکلین در این منطقه است. مکانیسم غالب در ایجاد و انتقال مقاومت در بین انتروکوکوهای جداسازی شده به اریترومايسين از طریق تغییر جایگاه هدف و بیان ژن *ermB* و همچنین از طریق پمپ افلاکس و بیان ژن *mef* می باشد. همچنین مکانیسم غالب در ایجاد و انتقال مقاومت در بین انتروکوکوهای جداسازی شده به تتراسایکلین از طریق تغییر جایگاه هدف و بیان ژن *tetM* می باشد. با توجه به این مسئله تشخیص سویه های مقاوم به منظور انتخاب گزینه های درمانی مناسب و جلوگیری از گسترش مقاومت امری ضروری به نظر می رسد.

کلمات کلیدی: انتروکوکوس فکالیس، انتروکوکوس فاسیوم، مقاومت به اریترومايسين/ مقاومت به تتراسایکلین.

Abstract

Introduction: Enterococci have an important role in the hospital and community acquired infections. In this group of bacteria, wide range of antibiotic resistance can be observed, of which resistance to tetracyclines and macrolides can be mentioned. The high potential of Enterococci to acquire and disseminate the antibiotic resistance agents, has caused serious problems in the treatment. Regarding resistance to macrolides (erythromycin), change in the target site mediated by *ermA*, *ermB* and *ermC* and efflux pump system located in the plasma membrane encoded by *msr* and *mef* genes are involved. Furthermore, resistance to tetracyclines is encoded by *tet* genes. The purpose of this research is to study phenotypic and genotypic characteristics of erythromycin and tetracycline resistance in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates from clinical specimens in Kerman.

Methods: This research was performed on ۱۰۰ enterococcus isolates collected within a year from inpatients and outpatients. After identification and confirmation tests, enterococci species were detected based on biochemical tests. The minimum inhibitory concentration of erythromycin and tetracycline was determined by agar dilution method. Following DNA extraction, the resistant isolates were studied for the presence of *tetK*, *tetO*, *tetS*, *tetL*, *tetM*, *mef*, *msr*, *ermA*, *ermB* and *ermC* genes.

Results: From ۱۰۰ enterococcal isolates, ۷۷ isolates (۷۷٪) were identified as and ۲۳ isolates (۲۳٪) were identified as *E. faecium* of which ۶۲ *E. faecalis* isolates (۸۰, ۵۱٪) and ۱۰ *E. faecium* isolates (۴۳, ۴۷٪) were detected as resistance to tetracycline ($MIC \geq 16 \mu g/ml$) and erythromycin ($MIC \geq 8 \mu g/ml$). According to PCR results, the most frequent genes for erythromycin resistance were *ermB* (۷۷ / ۷۷٪) followed by *mef* (۷۰ / ۸۳٪), *ermA* (۹ / ۷۲٪), *msr* (۹ / ۷۲٪) and *ermC* (۸ / ۳۳٪). For tetracycline resistance, the most prevalent gene was *tetM* (۵۰٪) followed by *tetK* (۳۱ / ۹۴٪), *tetO* (۳۱ / ۹۴٪), *tetL* (۱۲ / ۵٪) and *tetS* (۱۱ / ۱۱٪).

Conclusion: The results of this research indicate high prevalence of resistance to erythromycin and tetracycline in this region. The common mechanism for erythromycin resistance was

mediated by change in target site and *ermB* expression as well as efflux pump and *mef* gene expression. Also the frequent mechanism for tetracycline resistance was through modification of target site and *tetM* expression. So, detection of resistant strains in order to select appropriate therapeutic choices and to prevent resistance dissemination, seems necessary.

Key words: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, Erythromycin resistance/
Tetracycline resistance.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی

پایان نامه خانم نیکتا احمدپور دانشجوی شهریه پرداز داروسازی ورودی ۹۱ به شماره : ۱۰۳۰

تحت عنوان:

"بررسی فیزیکی و ژنوتیپی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در ایزوله‌های استروکوکوس فکالیس و استروکوکوس فاسیوم جدا

شده از نمونه‌های بالینی در شهر کرمان"

اساتید راهنما:

۱- دکتر محمدحسن مصطفی *محمد حسن مصطفی*

۲- دکتر فرشته صفاری *فرشته صفاری*

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

۱- دکتر محمد احمدی نژاد *محمد احمدی نژاد*

۲- دکتر رویا احمدی جیبی *رویا احمدی جیبی*

۳- دکتر صالحه صوری *صالحه صوری*

۴- دکتر محمد مرادی *محمد مرادی*

در تاریخ ۹۷/۰۹/۱۲ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۴/۲۱ (با حروف) *چهارده و دو دهم* به تصویب رسید.

دکتر یعقوب پورسجادی
رئیس اداره پایان نامه

دکتر محمدرضا حیدری
رئیس دانشکده

